

Liver fat accumulation assessed by computed tomography is an independent risk factor for diabetes mellitus in a population-based study: SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis).

著者	中川 恵子
学位授与機関	滋賀医科大学
学位授与年度	令和2年度
学位授与番号	14202甲第890号
発行年	2021-03-09
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/00012989">http://hdl.handle.net/10422/00012989</a>

doi: 10.1016/j.diabres.2020.108002(<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108002>)

氏 名 中川 恵子

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第 890

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 3 年 3 月 9 日

学 位 論 文 題 目 Liver fat accumulation assessed by computed tomography is an independent risk factor for diabetes mellitus in a population-based study : SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis)

(CT で評価した肝臓脂肪蓄積は一般住民研究における糖尿病発症の独立したリスクファクターである : SESSA (滋賀動脈硬化疫学研究))

審 査 委 員 主査 教授 安藤 朗

副査 教授 谷 眞至

副査 教授 等 誠司

## 論文内容要旨

※整理番号	899	(ふりがな) 氏 名	なかがわ けいこ 中川 恵子
学位論文題目	Liver fat accumulation assessed by computed tomography is an independent risk factor for diabetes mellitus in a population-based study : SESSA (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis) (CT で評価した肝臓脂肪蓄積は一般住民研究における糖尿病発症の独立したリスクファクターである : SESSA (滋賀動脈硬化疫学研究))		
<p>【目的】</p> <p>脂肪肝の有病率は近年世界的に増加している。脂肪肝と 2 型糖尿病との関連は多数報告されているが、既存研究は横断的な検討が多く、また脂肪肝の有無を腹部エコーや血中肝逸脱酵素で評価したものが主流である。一方、腹部 CT における肝脾 CT 値比(L/S 比)は客観的に肝臓の脂肪蓄積を評価できる画像診断術として認識されているものの、糖尿病発症との関連はほとんど明らかになっていない。また、日本人は欧米人と比較して肥満でない人でも糖尿病や脂肪肝を有しやすい傾向があることから、肥満、非肥満でその関連は同様であるのかを検討することは重要である。本研究では一般住民疫学調査の縦断研究を行い、L/S 比が糖尿病発症と関連するか、また肥満、非肥満において同様の傾向があるかを検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>滋賀県草津市在住の一般住民男性を無作為抽出した前向きコホート研究である滋賀動脈硬化疫学研究の参加者を対象とした。追跡開始時に空腹時採血、問診および腹部 CT 検査を実施し、約 5 年後に同様の検査を行い、糖尿病(空腹時血糖 126mg/dL 以上または HbA1c 6.5%以上または糖尿病治療者)発症有無を調査した。</p> <p>追跡開始時に糖尿病を有する者及び各種変数の欠損者を除いた 640 名(平均年齢 63.5±9.9 歳)を分析対象とした。ロジスティック回帰分析を用いて、追跡開始時の脂肪肝有(L/S 比 1.0 未満)、あるいは L/S 比 1 標準偏差 (SD)低下あたりの糖尿病発症オッズ比(OR)および 95%信頼区間 (CI)を算出した。調整因子は以下の通りとした。</p> <p>Model①: 年齢、CT の種別</p> <p>Model②: Model①+糖尿病家族歴、喫煙、飲酒、運動</p> <p>Model③: Model②+BMI      Model④: Model②+腹囲</p> <p>Model⑤: Model②+腹部皮下脂肪面積 (VAT)</p> <p>さらに、肥満指標(BMI、腹囲、VAT)を用いて肥満群、非肥満群に層別した層別解析を行い、交互作用があるかについても検討した。肥満群は BMI≥25kg/m<sup>2</sup>または腹囲≥85cm または VAT≥100cm<sup>2</sup>とし、非肥満群を上記に該当しない者と定義した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

**【結果】**

対象者 640 名の平均 L/S 比は  $1.12 \pm 0.18$  で、脂肪肝有(L/S 比 1.0 未満)は 121 名(18.9%)だった。脂肪肝有では脂肪肝無と比較し、肥満指標(BMI、腹囲、VAT)、空腹時血糖、HbA1c 値、中性脂肪、肝酵素、炎症マーカー、インスリン抵抗性指標(HOMA-IR)が高く、年齢、HDL コレステロール、インスリン分泌指標(HOMA- $\beta$ )が低かった。 $4.93 \pm 1.35$  年の追跡期間中、36 名(5.6%)が糖尿病を発症した。

脂肪肝有における糖尿病発症オッズ比(OR [95% CI])は、Model②で 2.78 [1.30-5.95]と、脂肪肝は有意に糖尿病の発症と関連していた。Model③、④、⑤で肥満指標(BMI、腹囲、VAT)を調整に加えると OR はやや低下したものの、依然有意な関連が認められた(Model⑤で 2.27 [1.00-5.14])。

L/S 比 1SD(0.18)低下あたりの糖尿病発症オッズ比は、Model②で 1.67 [1.24-2.25]、Model⑤で 1.57 [1.14-2.16]と、いずれの肥満指標を加えても有意な関連が認められた。

肥満指標(BMI、腹囲、VAT)を用いて肥満群、非肥満群に層別して行った解析では、両群間に統計的な交互作用は認められなかった。糖尿病発症オッズ比は肥満群では非肥満群よりやや大きいものの両群で 1 以上であり、L/S 比と糖尿病発症の関連は両群とも同じ傾向にあった。L/S 比 1SD(0.18)低下あたりの糖尿病発症オッズ比について、特に腹囲 $\geq 85$ cm(1.50 [1.04-2.16])と VAT $\geq 100$ cm<sup>2</sup>(1.57 [1.11-2.21])の群では統計的な有意性が認められた。

**【考察】**

本研究は、客観的画像指標かつ連続量である L/S 比と糖尿病発症の関係を日本人一般住民で評価した初めての縦断研究である。L/S 比が低いほど将来の糖尿病発症と大きく関連すること、肥満、非肥満の双方で同様の傾向があることが明らかになった。

多くの既存研究では非飲酒者を対象としているが、本研究では飲酒者も対象としており、飲酒による脂肪肝も糖尿病の発症に関わるかを含めて評価している。肝臓への異所性脂肪蓄積はインスリン作用の低下による高血糖、肝臓への脂肪酸流入、各種炎症性物質の惹起等からインスリン抵抗性が増強し、糖尿病発症につながる可能性が報告されている。また、アジア人で多く認められる PNPLA3 の遺伝子変異が肝臓脂肪蓄積を惹起することや、2 型糖尿病発症に関わることから、日本人は遺伝的に非肥満でも脂肪肝および糖尿病を発症しやすい可能性考えられ、今回の結果が得られたと考えられる。

**【結論】**

一般住民を対象とした観察研究において、L/S 比は約 5 年の追跡期間における糖尿病発症リスクと関連し、この関連は肥満の有無にかかわらず同様であった。

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	899	氏名	中川 恵子
論文審査委員			
<p>(博士論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文は、草津市在住の一般住民疫学調査の縦断研究を通して、腹部CTを用いて算出した肝脾CT値比(L/S比)を指標として脂肪肝(肝臓への脂肪蓄積)が糖尿病発症と関連するか、肥満、非肥満において同様の傾向があるかについて検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <p>1) 対象者640名の平均L/S比は1.12で、脂肪肝(L/S比1.0未満)は121名(18.9%)に認められた。脂肪肝群では非脂肪肝群に比べ、肥満指標(BMI、腹囲、腹部皮下脂肪面積(VAT))、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、肝酵素、炎症マーカー、HOMA-IRが高く、年齢、HDLコレステロール、HOMA-βが低かった。</p> <p>2) 約5年の追跡期間内に36名(5.6%)が糖尿病を発症した。</p> <p>3) 家族歴などの背景因子による調整を加えたモデルで、脂肪肝群の糖尿病発症オッズ比(OR)は2.78で、脂肪肝は有意に糖尿病の発症に関連していた。</p> <p>4) 肥満指標を調整に加えても、脂肪肝は有意に糖尿病の発症に関連していた。</p> <p>5) 肥満指標を用いて肥満群、非肥満群に層別して行った解析では、両群間に相互作用は認めなかった。L/S比1SD(0.18)低下あたりの糖尿病発症オッズ比は、腹囲≥85cmとVAT≥100cm<sup>2</sup>のそれぞれの群で統計的有意差を認めた。</p> <p>本論文は、約5年間の追跡調査を通して脂肪肝と糖尿病発症の関連について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			

(令和3年1月27日)